VERTEILUNG UND AUSSCHEIDUNG VON BENZATHIN-CLOXACILLIN NACH BEHANDLUNG DES TROCKENSTEHENDEN EUTERS DER KUH

Peter Meyer

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0061

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Vorstand: Professor Dr.Dr.h.c. W. Baier

Arbeit unter Leitung von Abt.vorsteher Prof. Dr. K. Walser

VERTEILUNG UND AUSSCHEIDUNG VON BENZATHIN-CLOXACILLIN NACH BEHANDLUNG DES TROCKENSTEHENDEN EUTERS DER KUH

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Peter Meyer
aus München

München 1971

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. J. Boessneck
Referent : Prof. Dr. K. Walser
Korreferent: Univ. Doz. Dr. K. Tempel
Tag der Promotion: 11.2.1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Meinen Eltern in Dankbarkeit

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	LITERATUR	2
	I. Das trockenstehende Euter	2
	1. Die natürliche Involution der Milchdrüse	2
	2. Das willkürliche Trockenstellen der Milchdrüse	3
	II. Penicilline	5
	1. Aufbau und Einteilung	5
	2. Wirkungsspektrum und Wirkungsweise	6
	3. Toxizität und Nebenerscheinungen	7
	III. Penicillin in der Therapie und Prophylaxe am trockenstehenden Euter	9
	1. Gründe für die Behandlung im Trockenstadium	9
	2. Art der Mastitiden	11
	3. Art der Medikamente	12
	4. Methoden und Erfolge der Behandlung im Trockenstadium	14
C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	23
	I. Material	23
	1. Präparate	23
	a. "Orbenin"	
	b. "V-Tarimyl Crème"	
	c. "Tardomyocel-L Suspension"	
	2. Versuchstiere	24
	II. Methoden	25
	1. Behandlung der Versuchstiere	25
	2. Probenentnahme	25
	3. Antibiotikumnachweis	26
	a. Nährboden und Testkeim	
	b. Beschickung der Platten	
	c. Auswertung der Ergebnisse	

Seite

III. Ergebnisse 29

1. Konzentration im Trockensekret 29

a. von "Orbenin"

b. von "V-Tarimyl Crème"

2. Verteilung im Euter 34

a. von "Orbenin"

b. von "V-Tarimyl Crème"

c. von "Tardomyocel-L Suspension"

D. DISKUSSION 39

E. ZUSAMMENFASSUNG 43

F. LITERATURVERZEICHNIS 45

LEBENSLAUF

A. E I N L E I T U N G

Die Mastitiden des Rindes sind nach wie vor ein Problem für die Landwirtschaft und verursachen alljährlich hohe Verluste. Trotz des hohen Standes der pharmazeutischen Industrie ist eher ein Ansteigen der Zahl der Mastitiden zu erkennen als eine Verminderung. Jede Mastitis hinterläßt mehr oder weniger irreparable Veränderungen am Feinbau der Milchdrüse, wodurch diese in ihrer Leistung gemindert und für eine erneute Erkrankung prädisponiert ist. Es müssen deshalb vorbeugende Maßnahmen gefordert werden. Neben hygienischen Maßnahmen haben die Antibiotika einen festen Platz in der Mastitisbekämpfung. Dabei macht sich in den letzten Jahren vermehrt die Tendenz bemerkbar, die Therapie möglichst in die Trockenperiode zu verlegen.

Diese Arbeit soll deshalb die Eignung von Cloxacillin bei der prophylaktischen und therapeutischen Verwendung im trockenstehenden Euter der Kuh untersuchen.

B. L I T E R A T U R

I. Das trockenstehende Euter

1. Die natürliche Involution der Milchdrüse

Das trockenstehende Euter stellt einen physiologischen Zustand im Fortpflanzungsrhythmus der Milchkuh dar. Die Trockenzeit, die optimal 7 - 8 Wochen betragen sollte (SPANN (47), ZIEGLER und MOSIMANN (51)), ist aus verschiedenen Gründen notwendig. Eine Unterlassung würde eine Schwächung der Widerstandskraft der Kuh und eine verminderte Milchleistung in der nächsten Laktation zur Folge haben. Ebenso wären beim neugeborenen Kalb Schäden zu erwarten, und durch das Fehlen eines vollwertigen Kolostrums wäre eine gesunde Aufzucht erheblich erschwert.

Durch den Streßeffekt der Hochträchtigkeit und durch die Gefahren des Puerperiums (BRODAUF (3)) ist die Milchdrüse unserer Rinder besonders gegenüber Mastitiden gefährdet. Will man diese prophylaktisch oder therapeutisch beeinflussen, so müssen die Besonderheiten des trockenstehenden Euters berücksichtigt werden. Es ist wahrscheinlich, daß der physiologische Abfall der Laktationskurve teilweise abhängt vom Wechsel der hormonellen und neurohormonellen Stimuli (KON und COWIE (19)). Die Rückbildung verläuft ungleichmäßig. Einzelne Lobuli bilden sich früher zurück, während andere noch in voller Funktion sind (ZIEGLER und MOSIMANN (51)). MC. FARLANE et.al. (23) beobachteten, daß das Drüsengewebe sich verminderte, je weiter die Laktation voranschritt, wobei sich das Epithelgewebe zurückbildete und das Stroma vermehrte. Es

scheint, daß mit dem Voranschreiten der Laktation ein gradueller Verlust des Drüsengewebes und der sekretorischen Aktivität eintritt. Viele Kühe haben gegen Ende der Laktation einen verminderten Milchfluß oder sie stellen sich von selbst trocken (SMITH (46)). Unter dem Vorbehalt, daß im Urzustand ein Nebeneinander von Trächtigkeit und Laktation beim Rind nur ausnahmsweise vorgekommen sein dürfte, kann man diesen Vorgang als natürlich ansehen (ZIEGLER und MOSIMANN (51)).

2. Das willkürliche Trockenstellen der Milchdrüse

Bei den meisten Milchkühen muß die Trockenzeit erzwungen werden. Das willkürliche Trockenstellen ist ein unphysiologischer Vorgang und für das Euter nicht ungefährlich. Es muß deshalb bei jedem Tier individuell vorgegangen werden, da jedes Euter eine andere Konstitution hat. Bei Eutervierteln mit Veränderungen der Schleimhaut durch Traumen (Melkreiz), chronische Infektionen oder überstandene Mastitiden haften Infektionen besonders leicht (KÄSTLI (15)). Empfindliche Tiere mit vorausgegangenen Euterentzündungen sollten daher nur durch das intermittierende Melken trockengestellt werden (SMITH (46)). Für eutergesunde Tiere ist die sogenannte "Kraftborner Methode" am geeignetsten und arbeitssparendsten. Nach dem letzten Melken, eine Melkzeit wird im allgemeinen übersprungen, werden die Striche gründlich gesäubert und hernach mit 1 %iger Borsalbe, Melkfett oder Vaseline eingedeckt. Daraufhin wird das Melken unterlassen (SPANN (47)). Das Euter wird in den ersten 2 - 3 Tagen nach Einstellen des Melkens prall und voll. Es entsteht eine Stauung der Milch in der ganzen Drüse. Die Milchsekretion

geht aber nur so lange vonstatten, wie der Druck in den Alveolen nicht den des Blutes in den umgebenden Kapillaren übersteigt (ZIEGLER und MOSIMANN (51)). Je höher die Tagesleistung, um so schneller ist die Rückbildung (BLAU (2)). In durchschnittlich 2 - 3 Wochen stehen die Kühe dann vollkommen trocken (SPANN (47)). Während dieser Zeit vollzieht sich die Involution der Milchdrüse. Die Alveolen werden kleiner, das Epithel wird zweischichtig-hochprismatisch. Bei den involvierten Lobuli ist die Anzahl der Alveolen geringer. An ihre Stelle tritt Fettgewebe. Je jünger das Individuum, um so mehr tritt eine Wiederherstellung des juvenilen Zustandes der Drüse ein, beziehungsweise die restitutive Involution (MOSIMANN (26)). Bei weiteren Laktationen ist die bindegewebige Involution vermehrt zu beobachten, die sich mit zunehmendem Alter von den großen Milchgängen zur Euterbasis ausbreitet. Dabei verdicken sich die interalveolären Bindegewebssepten, die Fetteinlagerungen werden geringer. Als Altersinvolution kann man die zystöse Involution ansehen, bei der sich die interalveolären Septen zurückbilden und große Buchten entstehen (MOSIMANN (26)). Die Hohlräume können auch nach dem Trockenstellen durch Sekretion entstehen, wenn sich Alveolen erweitern und zerreissen (KON und COWIE (19)).

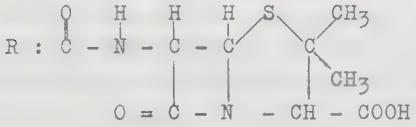
Bei der abrupten Methode des Trockenstellens ändert sich der Inhalt in den Alveolen schnell. In das an Globulinen und Albuminen reiche, gestaute Sekret wandern Blutleukozyten ein und übernehmen den Schutz gegen Bakterienwachstum (SMITH (46)). Gegen Ende der Gravidität kommt es zur Bildung von kolloidalen Granulationen sowie von feinsten Fettröpfchen in den Alveolen. Diese Sekretion wird durch ein Plazentarhormon ausgelöst und stellt die Kolostralmilch dar.(KROLLING und GRAU (20)). Die Kolostralmilch ist dickflüssig, gelb bis rötlich-gelb. Sekrete infizierter Viertel enthalten Flocken oder sind klumpig-eitrig,

oft aber im Gegenteil dünnflüssig, in manchen Fällen milchähnlich (DIERNHOFER (5)). Während einer gesunden Milchdrüse zum Aufbau eines vollfunktionsfähigen Alveolarsystems etwa 6 Wochen genügen, wird sich eine durch Infektion gereizte oder entzündete Drüse nur unvollkommen regenerieren. Hier kann während der Trockenzeit durch Antibiotika, insbesondere Langzeitpenicilline, eine wesentliche Besserung oder sogar Ausheilung erzielt werden.

II. Penicilline

1. Aufbau und Einteilung

In der Mastitistherapie beim Rind wurde Penicillin 1944 erstmalig von KAKAVAS (16) verwendet. Obwohl bald nach der Entdeckung des Penicillins viele andere Antibiotika gefunden wurden, behielt es seine überragende Stellung dank seiner hervorragenden Eigenschaften bei. Mit der Bezeichnung Penicillin faßt man heute eine Reihe chemisch nahe verwandter Verbindungen zusammen, welche als gemeinsamen Grundkörper ein kondensiertes Thiazolidon-ß-lactam-Ringsystem aufweisen.



Mit diesem Ringsystem amidartig verknüpft ist eine Reihe von Säuren, nach deren Resten die verschiedenen Penicilline im allgemeinen benannt werden (BRUNNER und MACHEK (4)). Nach der Entstehung

unterscheidet man biosynthetische und halbsynthetische Penicilline (WALTER und HEILMEYER (50)). Die biosynthetischen Penicilline werden rein biologisch durch gelenkte Biosynthese, mit Zugabe von Säuren, die den Pilz zur Synthese neuer Penicilline anregen, gewonnen. Die neueren halbsynthetischen Penicilline werden durch chemische Einführung verschiedener Alkylreste in die biologisch gewonnene 6-Aminopenicillansäure hergestellt. Nach WALTER und HEILMEYER (50) ist es notwendig, durch die Vielzahl neuer Penicilline eine Einteilung nach Wirkungsweise, Applikationsmöglichkeit, Säurestabilität und Penicillinasefestigkeit vorzunehmen.

a. Penicillin G sowie verschiedene Salze und Ester, vorwiegend für parenterale Gabe,
b. Oral-Penicilline mit unterschiedlicher Säurestabilität und Resorptionsgröße sowie zum Teil relativ höherer Penicillinasefestigkeit,
c. Penicillinase-feste Penicilline für orale und parenterale Anwendung,
d. "Breitspektrum"-Penicilline.

2. Wirkungsspektrum und Wirkungsweise

Die Wirkung des Penicillins erstreckt sich hauptsächlich auf grampositive Organismen. Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Aktinomyceten und die meisten Clostridienstämme sind Penicillinempfindlich. Die meisten gramnegativen Organismen sind gegenüber Penicillin unempfindlich, ebenso der größte Teil der Pilze, Protozoen und Viren. Die Resistenz der meisten gramnegativen Organismen sowie vieler Pilze ist eng verbunden mit der Fähigkeit der Penicillinaseproduktion (WALTER und HEILMEYER (50)), BRUNNER und MACHEK (4)). Die Penicilline nemmen

die Biosynthese der Zellwand wachsender empfindlicher Bakterien durch Beeinträchtigung der Mukoproteinsynthese. Bei der Übertragung von Muraminsäurepeptiden in das Polymer der Zellwand wird diese infolge eines Verlustes an Festigkeit minderwertig und bietet der Zytoplasmamembran nicht den erforderlichen Schutz gegenüber intra- und extrazellulären osmotischen Differenzen, so daß es zu Schwellungen, Auftreibungen und Lyse kommt (WALTER und HEILMEYER (50)). Die Wirkung ist auf die Wachstumsphase beschränkt.

3. Toxizität und Nebenerscheinungen

Die Körperzellen enthalten keine Muraminsäurepeptide. Deshalb ergibt sich ihnen gegenüber auch keine Toxizität durch Penicillin. Allerdings wird vom Kationenanteil der Penicillinsalze eine gewisse Toxizität hervorgerufen, die aber in der Praxis so gut wie keine Rolle spielt (BAYER (1)). Selbst eine tausendfache Überdosierung von Penicillin ruft noch keine unerwünschten Nebenerscheinungen hervor (STEINMETZER (48)). Jedoch treten bei der Penicillintherapie unter Umständen andere Nebenerscheinungen auf, die nicht unerheblich sein können.

a. Allergien,
b. Infektionswechsel und Superinfektion,
c. Hospitalismus und Resistenzprobleme,
d. Reaktionen durch Bakteriolyse (Herxheimerreaktion) (WALTER und HEILMEYER (50)).

Bei der Verwendung von Penicillin in der Veterinärmedizin müssen diese Nebenerscheinungen ebenfalls beachtet werden.

In der Mastitistherapie gibt es noch einige Besonderheiten. Da sich bei der Möglichkeit der örtlichen Behandlung eine viel höhere Konzentration erreichen läßt, behandelt man durch penicillinempfindliche Erreger verursachte Euterentzündungen mit gutem Erfolg durch die intramammäre Infusion von Penicillin (STEINMETZER (48)). Wird aber "Penicillinmilch" an die Molkereien geliefert, so sind schwere Fabrikationsschäden bei der Herstellung von Milchprodukten die Folge (STEINMETZER (48), KLEINSCHROTH (18)). Noch wichtiger ist aber, daß penicillinhaltige Konsummilch beim Menschen allergische Reaktionen auslösen kann (KLEINSCHROTH (18)).

Ebenso müssen Infektionswechsel und Superinfektion bei der Penicillintherapie im Euter beachtet werden. Zum Beispiel kam es bei unsauberem Arbeiten verschiedentlich zu Hefemastitiden. Nach MEHNERT (24), GEDEK (10) können bestimmte Hefen Antibiotika als Stickstoffquelle benutzen.

Resistenzprobleme verdienen ebenfalls Beachtung. Durch mehr oder weniger häufige Unterdosierung kann es praktisch bei allen Antibiotika zur Entwicklung von resistenten Stämmen kommen, die ursprünglich sensibel waren. Dieser Erscheinung kann am ehesten durch eine ausreichend hohe Dosierung und durch die Aufrechterhaltung eines therapeutischen Antibiotikaspiegels über längere Zeit vorgebeugt werden. Nach HEIDRICH und RENK (13) zeigte sich allerdings bei in vitro-Testungen der in Mastitisherden verantwortlichen Erreger, daß trotz jahrelanger Antibiotikatherapie keine Resistenzerhöhung aufgetreten war.

Durch die Entwicklung der halbsynthetischen Penicillinase-stabilen Penicilline wurde das Wirkungsspektrum von Penicillin noch wesentlich erweitert, besonders gegenüber den Penicillinase-bildenden Staphylokokken. DITTUS (7) konnte bei der Austestung von 1.000 Staphylococcus aureus-Stämmen aus vorwiegend oberbayerischen Herden gegen das halbsynthetische Penicillin "Cloxacillin" keine Resistenz nachweisen.

Da alle genannten Nebenerscheinungen durch geeignete Maßnahmen verhindert werden können, ist Penicillin bei der Behandlung von Mastitiden noch immer eines der wichtigsten Antibiotika.

III. Penicillin in der Therapie und Prophylaxe am trockenstehenden Euter

1. Gründe für die Behandlung im Trockenstadium

Während die bisherige Mastitistherapie für das trockengestellte Euter im allgemeinen als nicht geeignet galt (KUNI (22)), wurden in neuerer Zeit vielversprechende Versuche gemacht, die vor allem auf die Prophylaxe der Mastitiden, aber auch auf die Therapie der chronischen Mastitiden im Trokkenstadium abzielten. Nach SMITH und Mitarbeitern (43) sind die Tiere, die beim Trockenstellen infiziert waren, beim Kalben immer noch infiziert. Dazu kommt aber, daß etwa ein Drittel aller Kühe während der Trockenperiode neue Euterinfektionen erwerben. Der Verfasser führt dies auf das Verweilen von pathogenen Bakterien im Strichkanal

und auf der Haut der Zitzen und des Euters zurück. NEAVE und Mitarbeiter (27) stellten durch Untersuchungen an einer Milchkuhherde fest, daß sich während der Trockenperiode viele Euterinfektionen entwickelten, mehr als die Hälfte davon während der ersten drei Wochen nach dem letzten Melken. 50 % der Infektionen heilten nicht aus, und ein großer Teil davon zeigte während der ersten zwei Wochen nach dem Kalben klinische Symptome. Etwa die Hälfte davon wurde von Staphylokokken verursacht. Nach OLIVER und Mitarbeitern (33) erleidet ein Tier um so öfter eine Reinfektion, je häufiger es bereits infiziert war. Reinfektionen ereignen sich häufiger als Neuinfektionen. KÄSTLI (15) fand, daß bei Eutervierteln mit Veränderungen der Schleimhaut Infektionen besonders leicht haften. Es ist daher wichtig, eine Infektion zu eliminieren, bevor sie sich festsetzt. Allerdings bestehen die meisten Infektionen schon einige Monate, bevor sie klinisch zu erkennen sind (SMITH und Mitarbeiter (45)). RICHTER (36) empfiehlt, alle Kühe mit Penicillin trockenzustellen, die zum Zeitpunkt des Trockenstellens noch sehr viel Milch geben, da sie gegenüber Infektionen besonders gefährdet sind. PEARSON und WRIGHT (35) halten die prophylaktische Verabreichung eines Langzeitantibiotikums für die einzige Möglichkeit, Strichkanalinfektionen zu verhindern.

Aber auch für die Therapie von chronischen Mastitiden stellt die intrazisternale Verabreichung von Langzeitantibiotika in das trockenstehende Euter die ideale Lösung dar. HAUKE und Mitarbeiter (11) halten die Behandlung einer galtverseuchten Herde mit Antibiotika im Trokkenstadium für notwendig, weil bei Anwesenheit von Galtstreptokokken eine Regeneration des Drüsengewebes nicht eintreten kann. KUNI (22) ist der Meinung, daß die Behandlung der chronischen Mastitis während der Trockenperiode erhebliche Vorteile bietet. Er gibt folgende

Punkte dafür an:

a. Geringe Verdünnung des Antibiotikums,
b. Verminderung des Nährmediums für Bakterienwachstum,
c. Verhütung von Reinfektionen,
d. Durch Ruhe optimale Heilungsbedingungen.

Auch SMITH und Mitarbeiter (45) führen ähnliche Gründe an. OBIGER (31) hält die Behandlung im Trockenstadium aus ähnlichen Gründen für besonders wirkungsvoll. Er hebt außerdem hervor, daß kein finanzieller Verlust durch Ausfall von Milch entsteht.

2. Art der Mastitiden

Das Hauptproblem in vielen Herden ist die Infektion mit Staphylokokken und den häufigsten Streptokokkenarten. In 35 der von SMITH und Mitarbeitern (45) untersuchten Herden waren 91,3 % der Infektionen durch diese Mikroorganismen hervorgerufen. Während der Verlauf dieser Infektionen anfangs ähnlich ist, ergeben sich später entscheidende Unterschiede, die sich in den Behandlungserfolgen wiederspiegeln. Galtstreptokokken sind keine Gewebsparasiten, sondern Oberflächenbesiedler. Sie leben auf der Schleimhaut der milchführenden Hohlräume, deren Epithel sie durch ihre Stoffwechselprodukte und durch die Zersetzung der Milch reizen und schädigen (DIERNHOFER (6)). Staphylokokken parasitieren dagegen nur am Anfang der Infektion auf der Oberfläche des Epithels. Nach SCHALM und WOODS (39) verläuft die Staphylokokkeninfektion in drei Stadien. Nachdem die Keime

zunächst nur die Oberfläche des Epithels besiedelt hatten, dringen sie in das Epithel ein, während sie in den Milchgängen bis in die Alveolen hinaufwandern. Zuletzt besiedeln sie das Interstitium. Hier sind sie therapeutisch nur noch sehr schwer zu erreichen. Die Behandlung im Trockenstadium bietet noch am meisten Aussicht auf Erfolg, da Penicillin trotz aller Ausbreitungsfähigkeit die Euterschranke nur sehr schwer durchbricht und deshalb längere Zeit in den milchführenden Räumen bleibt (DIERNHOFER (6)). Bei der Sanierung einer galtverseuchten Herde halten HAUKE und Mitarbeiter (11) das Trockenstellen unter Antibiotikaschutz für eine wesentliche Hilfe. EDWARDS und SMITH (8) konnten durch Trockenstellen mit Penicillin Infektionen mit C. Pyogenes verhüten. HEIDRICH (12) empfiehlt als Präventive gegen C. Pyogenes-Infektionen bei nicht laktierenden, zur Mast auf der Weide laufenden Tieren die mehrmalige Instillation von Penicillin in das Euter. Akute Pyogenes-Mastitiden sprechen allerdings nicht auf die übliche Penicillintherapie an (STEINMETZER (48)), nicht zuletzt deswegen, weil sich Bakterien in geschützter Lage in unzugänglichen Detritusmassen aufhalten (FORSCHNER (9)).

3. Art der Medikamente

Um die von Penicillin-sensiblen Bakterien verursachten Euterinfektionen im Trockenstadium wirkungsvoll bekämpfen zu können, müssen folgende Anforderungen an ein Präparat für diesen Zweck gestellt werden:

a. Es muß gegen Streptokokken und Staphylokokken, vor allem auch gegen Penicillinase-bildende, eine gute Wirksamkeit haben.
b. Es muß über längere Zeit in einer ausreichenden Konzentration im Euter vorhanden sein.
c. Es muß eine gleichmäßige Verteilung im ganzen Euter gewährleistet sein.

Viele Präparate mit Penicillin-G als Wirkstoff besitzen alle geforderten Eigenschaften, sind jedoch nicht Penicillinase-stabil. Sie sind deshalb gegen verschiedene Staphylokokken unwirksam. Durch die Entwicklung halbsynthetischer Penicillinase-stabiler Penicilline ist es erstmals gelungen, alle Staphylokokken, auch die Penicillinase-bildenden Typen, bekämpfen zu können. Die zwei wichtigsten Gruppen davon stellen die Methicillin- und die Isoxazolylgruppe dar (WALTER und HEILMEYER (50)).

Die Verweildauer in einer ausreichenden Konzentration im trockenstehenden Euter ist nach SMITH (45) an die Löslichkeit des antibiotischen Salzes, an die Menge des infundierten Antibiotikums und an die Trägersubstanz gebunden. Sehr anschaulich sind die Ergebnisse eines Versuches von SMITH (45) über die Verweildauer von Cloxacillin im trockenstehenden Euter. Während 0,2 g Cloxacillin als Natriumsalz in 3 %igem Aluminiummonostearat auf Mineralölbasis nur weniger als eine Woche nachzuweisen war, konnten 0,5 und 1,0 g Cloxacillin in Form des Benzathinsalzes mit einer ähnlichen Trägersubstanz über drei Wochen nachgewiesen werden. Wenn 1 g Cloxacillin als Benzathinsalz im Wasser oder Silicon verwendet wurden, waren nach zwei Wochen noch positive Ergebnisse zu finden. Mit Wasser als Vehikel ergaben sich die höchsten Anfangswerte, die aber schon in der ersten Woche steil abfielen.

Auch die Verteilung des Antibiotikums ist von der Trägersubstanz abhängig. Manche, vor allem frühere Untersucher, verlangen eine große, bis zu einem Liter reichende Menge an Trägersubstanz, um eine ausreichende Verteilung des Antibiotikums zu bewirken. Nach DIERNHOFER (6) genügt allerdings eine kleine Menge Trägersubstanz, da sich Penicillin in jedem wässrigen Medium wie ein Gas im leeren Raum auszubreiten scheint und so bis in die feinsten Verzweigungen aufzusteigen vermag. ULLBERG und Mitarbeiter (49) stellten schon bei Verwendung von 3,0 ml eines Penicillinpräparates mit wässrigen und öligen Vehikeln eine gute Verteilung fest. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Penicillin in wässriger und öliger Aufschwemmung zeigten in gesunden Eutern eine gleich rasche Verteilung, wobei die ölige Suspension mehr in den Milchgängen, die wässrige mehr in den Alveolen angereichert war. Im Vergleich zu wässrigen Vehikeln war die Konzentration des Antibiotikums mit öligen Trägerstoffen im dorsalen Teil des Euters besser. Über die Verwendung von Salbengrundlage berichten SEEBERG und STREET (42), daß die Verweildauer, beziehungsweise die Freigabe, des Antibiotikums durch das Mischungsverhältnis verschiedener Salben reguliert werden kann. SCHIPPER (40) hält Salben für schlecht geeignet, da sie in den oberen Euterpartien nur eine ganz geringe Konzentration erreichen.

4. Methoden und Erfolge der Behandlung im Trockenstadium

Schon 1947 empfiehlt HEIDRICH (12) die prophylaktische Versorgung der Euter trockenstehender, auf

der Weide laufender Kühe mit Penicillin. Damals weist er darauf hin, daß man sich bei den chronisch-latenten Mastitiden mit einer Erkrankungsquote von 3 - 5 %, auf die Tierzahl bezogen, abfinden müßte. Nachdem sich die Erkrankungsquote aber nicht verringerte, sondern im Lauf der Jahre immer weiter anstieg, wurden von verschiedenen Seiten Versuche zur Reduktion der chronisch-latenten Mastitiden unternommen. Eine von den früheren Untersuchungen wurde von KRÜGER (21) angestellt. Er behandelte 180 Kühe einer mit Galtstreptokokken verseuchten Herde mit 50.000 IE Penicillin pro Viertel. In keinem Fall konnten direkt nach dem Kalben Galtstreptokokken in den Milchproben nachgewiesen werden. Reinfektionen waren jedoch häufig, vor allem wenn nicht alle Tiere einer Herde gleichzeitig behandelt wurden. Auch HEIDRICH und RENK (13) weisen darauf hin, daß chronische Mastitiden, unter gewissen Voraussetzungen auch akute, niemals als Krankheitsproblem eines Einzeltieres angesehen werden dürfen, sondern immer als Problem der ganzen Herde.

Neben der Penicillintherapie wurden auch Versuche mit Desinfektionsmitteln gemacht oder beide Methoden kombiniert. OLIVER (32) konnte durch Zitzendesinfektion unmittelbar nach dem letzten Melken, mit einer Wiederholung nach 24 Stunden, gute Erfolge erzielen, besonders im Hinblick auf Staphylococcus aureus-Infektionen. SMITH und Mitarbeiter (43) halten die Infusion von Antibiotika durch den Strichkanal und die Desinfektion der Zitzen nach dem letzten Melken für die wirkungsvollste Maßnahme, eine Kontrolle über die Euterinfektionen zu bekommen. Zu ihren Versuchen wurden 900 Tiere aus 36 Herden herangezogen und in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe blieb als Kontrolle unbehandelt. Die zweite Gruppe erhielt in jedes Viertel 0,2 g Natriumcloxacillin in 3 %-igem Aluminiummonostearat, und außerdem wurde jede Zitze

in eine Hypochloridlösung getaucht (dipping). Die dritte Gruppe wurde mit 1,0 g Benzathincloxacillin pro Viertel und mit derselben Desinfektion behandelt. Nach dem Kalben war bei den Kontrolltieren die Infektionsrate von 52 % vor dem Trockenstellen auf 61,4 % gestiegen. Bei Gruppe 2 verringerten sich die Infektionen von 48,7 % auf 23,3 % und in der dritten Gruppe von 48,7 % auf 14,7 %. Der gute Erfolg in der dritten Gruppe wird auf das längere Verweilen des Penicillinpräparates im Euter zurückgeführt, das mindestens drei Wochen lang nachgewiesen werden konnte. Das Präparat im zweiten Versuch war dagegen nur drei Tage im Eutersekret nachzuweisen.

Der Versuch von OLIVER und Mitarbeitern (33) war ebenfalls mit einer Zitzendesinfektion gekoppelt. Dabei wurde von 37 Kühen jedes der vier Viertel auf verschiedene Weise behandelt. Die A-Viertel erhielten 200.000 IE Procainpenicillin-G und 200.000 IE Dihydrostreptomycin und wurden mit einer 2 %igen Chlorhexidinlösung desinfiziert. Die B-Viertel wurden nur mit 100.000 IE Procainpenicillin-G und 100.000 IE Dihydrostreptomycin behandelt. Die C-Viertel wurden nur in die Desinfektionslösung getaucht, während die D-Viertel zur Kontrolle unbehandelt blieben. Die Ergebnisse wurden mit folgender Tabelle veranschaulicht:

Viertel	Zitzen	Staphylococcus aureus	Streptococcus uberis	andere	neue Infektionen
A	37	0	1	0	1
B	37	0	0	0	0
C	37	1	6	0	6
D	37	10	5	1	13

Während der Schutz vor bakteriellen Infektionen durch die Antibiotika fast vollständig war, konnte durch Desinfektion allein nur ein guter Schutz vor Staphylococcus aureus-Infektionen erreicht werden.

NEAVE und Mitarbeiter (28) empfehlen, die Verabreichung von Penicillin ins trockenstehende Euter im Anschluß an hygienische Maßnahmen routinemäßig durchzuführen. Bei der Verwendung von 1,0 g Benzathincloxacillin in 3 %igem Aluminiummonostearat konnten im Trockensekret bis zu 5 Wochen wirksame Konzentrationen nachgewiesen werden. EDWARDS und SMITH (8) machten daraufhin selbst Versuche und kamen zu dem Ergebnis, daß sich in Bezug auf Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen kein nennenswerter Unterschied gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren ergab. Allerdings konnten C. pyogenes-Infektionen bei den behandelten Tieren weitgehend vermieden werden. Es wurden 96 Tiere beim Trockenstellen mit 300.000 IE Procainpenicillin behandelt. Nach 3 Wochen wurde die Behandlung wiederholt. Die Verfasser halten aufgrund ihrer Ergebnisse die prophylaktische Antibiotikabehandlung für unwirtschaftlich.

NEAVE und Mitarbeiter (29) kommen dagegen bei weiteren Versuchen wieder zu sehr günstigen Ergebnissen. Im ersten Versuch wurden 303 Kühe mit 0,2 g Natriumcloxacillin und 299 Kühe mit 1,0 g Natriumcloxacillin pro Viertel behandelt. 286 Kontrolltiere blieben unbehandelt. Nach dem Kalben hatten in der ersten Gruppe 15 Kühe in 23 Vierteln klinisch feststellbare Infektionen, in der zweiten Gruppe 7 Kühe in 7 Vierteln und in der Kontrollgruppe 29 Kühe in 67 Vierteln. Im zweiten Versuch wurden 721 Kühe aus 14 Herden verwendet, bei denen bakteriologisch 2.114 Infektionen festgestellt werden konnten. Die Melker hatten davon nur 843 mit der Melkschale entdecken können. Durch

Antibiotikatherapie konnten 29 % der Fälle eliminiert werden. Die Behandlung mit 1,0 g Benzathincloxacillin im Trockenstadium eliminierte dagegen 86 % aller beim Trokkenstellen vorhandenen Infektionen, reduzierte die Reinfektionen um mehr als 60 %, und klinische Mastitiden beim Abkalben um 90 %.

Angeregt durch die vorhergehenden Versuche, stellte auch PEARSON (34) Untersuchungen über dieses Problem an. Er konnte durch intramammäre Applikation von Penicillin ins trockenstehende Euter 60 % der Staphylokokkenmastitiden ausmerzen. Die großen Unterschiede der Ergebnisse begründete er damit, daß keine einheitlichen Methoden bei den Untersuchungen angewendet würden und daß es keine Standardkühe gäbe. Aber selbst bei der Verwendung einer einheitlichen Methode könnten durch die verschiedene Art und Schwere der Infektionen in den einzelnen Herden keine gleichmäßigen Ergebnisse erwartet werden.

Unterschiede hinsichtlich der Methode ergeben sich bei vielen Untersuchern in Bezug auf die zeitliche Anwendung der Penicillinpräparate. OBIGER (31) applizierte 2 x 1 Tube Masticillin M Salbe im Abstand von 48 Stunden in das trockengestellte Euter einer Kuh, die künstlich mit Mastitisstaphylokokken infiziert worden war. Nach dem Kalben war die Infektion vollständig ausgeheilt. EDWARDS und SMITH (8) dagegen wiederholten die Behandlung erst 3 Wochen nach dem Trockenstellen. KUNI (21) ist der Meinung, daß erst drei Wochen nach dem Trockenstellen die günstigste Zeit zur Behandlung chronischer Mastitiden sei. Nach spätestens drei Wochen sei die Involution des gesunden Euters soweit abgeschlossen, daß es schadlos palpiert und das Restsekret ausgemolken werden kann. RICHTER (36) stellt allerdings bei seinen Untersuchungen fest, daß die Erfolge bei der Behandlung von chronischen

Mastitiden um so besser waren, je früher im Trockenstadium sie behandelt wurden. In seinen Versuchen verwendete er 15 ml "Tardomyocel-L" Suspension pro Viertel. Es wurden 71 gesunde Viertel im Abstand von 1 - 4 Wochen nach dem Trockenstellen behandelt. Nach dem Kalben waren alle Proben noch immer bakteriologisch negativ. Bei der Behandlung von chronischen Euterinfektionen konnten 70,1 %, und speziell bei Staphylococcus aureus-Infektionen 67,9 %, geheilt werden.

NEAVE und Mitarbeiter (30) warnen davor, eine Behandlung mit Cloxacillin später als 28 Tage vor dem Abkalbetermin durchzuführen, da man sonst mit einer Kontamination der Milch rechnen müsse. Nach SMITH und Mitarbeitern (45) persistiert 1,0 g Benzathincloxacillin etwa drei Wochen im trockenstehenden Euter. Bei ihren Versuchen wurden drei Gruppen gebildet, in denen etwa 52 % der Viertel infiziert waren. Gruppe 1 stellte die unbehandelte Kontrollgruppe dar. Hier stieg die Infektionsrate nach dem Kalben auf 62 %. In der zweiten Gruppe wurde pro Viertel 0,2 g Natriumcloxacillin verwendet. Damit konnte die Infektionsrate auf 26,0 % gesenkt werden und bei der Verwendung von 1,0 g Benzathincloxacillin pro Viertel in der dritten Gruppe auf 15,6 %. Weitere Versuche wurden von PEARSON und WRIGHT (35) durchgeführt. Im ersten Versuch wurden 233 trockenstehende Viertel aus 6 verschiedenen Herden behandelt unter Einbeziehung von 351 Vierteln als Kontrolle. Bei der Verwendung von 200 mg Natriumcloxacillin konnten 60 % und bei der Verwendung von 300 mg Procainpenicillin-G 38 % der Staphylokokkeninfektionen eliminiert werden. 16 % der unbehandelten Staphylokokkenviertel heilten von selbst. Die Streptokokkeninfektionen wurden mit 300 mg Procainpenicillin-G behandelt mit einer 92 %igen Erfolgsquote. Unbehandelt heilten 65 % von selbst aus.

In bakteriologisch negativen Vierteln, die ebenfalls mit 300 mg Procainpenicillin-G behandelt worden waren, ereigneten sich 14 % Neuinfektionen. In negativen Vierteln ohne Behandlung waren nach dem Kalben 16 % neuinfiziert. Im zweiten Versuch wurden 69 Staphylokokkenviertel mit 200 mg Procainpenicillin-G behandelt. Von den Staphylokokkeninfektionen konnten 75 % ausgemerzt werden, und von den Streptokokkeninfektionen 100 %. Außerdem wurden 12 Viertel mit Mischinfektionen beider Erreger behandelt. Sie erhielten pro Viertel 250 mg Novobiocin und 300 mg Procainpenicillin-G. Der Erfolg lag bei 75 %. Novobiocin ist vor allem gegen Staphylokokken wirksam. 269 kulturell negative Viertel, die nicht behandelt worden waren, hatten 12 % Neuinfektionen. In einem dritten Versuch wurden alle Viertel der Versuchstiere mit je 250 mg Novobiocin und 300 mg Procainpenicillin-G behandelt. Der Erfolg lag bei Staphylokokkeninfektionen bei 64 %, während die Streptokokkeninfektionen 100 %ig getilgt werden konnten. Bakteriologisch negative Viertel hatten mit der gleichen Behandlung 8,25 % Neuinfektionen. Im letzten Versuch wurden alle rechten Viertel mit je 500 mg Benzathincloxacillin behandelt, während die linken unbehandelt blieben. Alle 4 Zitzen wurden in eine Desinfektionslösung getaucht. Von den 145 rechten Vierteln hatten 23 Staphylokokkeninfektionen, 14 Streptokokkeninfektionen und 108 waren bakteriologisch negativ. Von den Staphylokokkenvierteln wurden 56 % geheilt, von den Streptokokken vierteln 100 %. Bei den negativen Vierteln waren 14 % Neuinfektionen zu verzeichnen. Von den 140 nicht behandelten Vierteln heilten 39 % der Staphylokokkeninfektionen und 44 % der Streptokokkeninfektionen von selbst. Die negativen Viertel waren zu 12 % neuinfiziert. Abschließend berichten die Verfasser, daß, durch die relativ guten Erfolge der früheren Untersuchungen veranlaßt, die Farmer auf die Vorzüge der Behandlung beim

Trockenstellen hingewiesen worden waren. Viele waren jedoch von der Praxis enttäuscht.

Die Behandlung im Trockenstadium soll nur als ein Teil eines vollständigen Programms zur Verminderung der Anzahl chronisch infizierter Euterviertel verstanden werden. Wird sie als einzige Maßnahme angewendet, so kann kein Erfolg erwartet werden.

Auch ROSENZUAIG (38) hat ähnliche Bedenken für die Praxis. Er ist der Meinung, daß die prophylaktische Antibiotikatherapie beim Trockenstellen viele Melker dazu verleiten könnte, andere wichtige Kontrollmaßnahmen und hygienische Vorkehrungen zu unterlassen. Außerdem gibt er zu bedenken, daß sich bei einer Massenbehandlung Bakterienstämme, die gegenüber den in der allgemeinen Mastitistherapie verwendeten Antibiotika resistent sind, vermehren könnten. Auch die Kosten und Mühen einer prophylaktischen Behandlung seien beträchtlich. Andererseits hebt er als Vorteile hervor, daß bei der Behandlung im Trockenstadium kein Verlust von Milch entstünde und daß man Langzeitantibiotika verwenden könne, die in der zurückgebildeten Milchdrüse besonders tief eindringen könnten. Vor allem aber wird auf das Zurückgehen klinischer Infektionen während der Laktation hingewiesen, die sich meist aus subklinischen Infektionen, die schon während der Trockenzeit bestehen, entwickeln. ROSENZUAIG (38) ist der Meinung, daß man den wirklichen Wert der Behandlung trockenstehender Kühe noch nicht überblicken könne. Aber er sei jetzt schon sicher, daß nur in Verbindung mit anderen geeigneten Maßnahmen ein gutes Ergebnis im Kampf gegen die subklinischen Euterinfektionen erwartet werden kann.

Um in die Problematik der Behandlung trockenstehender Kühe weiter einzudringen, wurden von SCHMID (41) Versuche

angestellt. Er untersuchte die Ausscheidungsdauer und die Verteilung von Cloxacillin im trockenstehenden Euter. 84 Kühe waren nach dem letzten Melken mit 500 mg Benzathincloxacillin pro Viertel behandelt worden. Bei der Mehrzahl der Kühe konnte noch 3 - 4 Wochen nach dem Trockenstellen eine therapeutisch wirksame Konzentration im Trockensekret nachgewiesen werden. Die Ausscheidung von Spuren des Antibiotikums fand noch länger statt. Die Verteilung des gleichen Antibiotikums wurde an 8 Kühen getestet, die ebenfalls nach dem Trockenstellen behandelt worden waren. Es zeigte sich, daß die Verteilung von Cloxacillin in wirksamen Konzentrationen über das ganze Euter gewährleistet ist. Teilweise war die Konzentration an der Euterbasis etwas höher als im Bereich der Zisternen.

Um festzustellen, ob man bei der Behandlung eines schon längere Zeit trockenstehenden Euters ähnlich gute Ergebnisse in Bezug auf Verteilung und Verweildauer erwarten darf, wurden die folgenden Untersuchungen vorgenommen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material

1. Präparate

Für die Versuche zur Feststellung der Verteilung und Verweildauer von Cloxacillin im trockenstehenden Euter wurde "Orbenin Dry Cow" verwendet. Daneben kamen noch zwei weitere Präparate zur Verwendung.

a. "Orbenin", Intramammary Suspension (Dry Cow) 500 mg Beecham Veterinary Products.
Es besteht aus einer stabilen öligen Suspension von 500 mg Cloxacillin als Benzathinsalz und 3 %-igem Aluminiummonostearat. Orbenin kommt in 3 g-Tuben zur Anwendung. Es ist für die Verwendung an der trockenstehenden Kuh vorbestimmt. Seine Wirkung ist auf grampositive Mikroorganismen beschränkt einschließlich der Penicillinase-bildenden Keime.

b. "V-Tarimyl-Crème", Sovétal département laboratoires Roussel.
Das Präparat besteht aus 33,3 g Diaphenylsulfon, 333 mg Erythromycin und 500 mg Framycetin in 100 g halbflüssiger Suspension. Es wird zum Schutz des trockenstehenden Euters gegen Strichkanalinfektionen angeboten. Es ist gegen grampositive und gramnegative Keime wirksam. Durch das bakteriostatisch wirkende Diaphenylsulfon erhält es eine Langzeitkomponente. Ein Injektor mit 15 g der Crème ist eine Dosis für ein Viertel.

c. "Tardomyocel-L-Suspension", Bayer Leverkusen. Tardomyocel-L-Suspension setzt sich aus 2.500.000 IE Tardomyocel, 2,5 g Leukomycin und 2,5 g Marbadal in 100 ml öliger Suspension zusammen. Durch das schwer lösliche Salz der Penicillin-G Komponente besitzt das Präparat eine ausgeprägte Depotwirkung. Marbadal und Leukomycin erweitern das Wirkungsspektrum. Tardomyocel-L-Suspension ist für die Sterilitätsbehandlung und die Mastitisbekämpfung bestimmt. Für die Mastitistherapie werden 15 ml pro Viertel empfohlen.

2. Versuchstiere

Die Konzentration von Cloxacillin im Trockensekret wurde an 49 Kühen eines größeren Milchviehbestandes festgestellt. Außerdem wurde zum Vergleich die Konzentration von V-Tarimyl im Trockensekret an 38 Kühen desselben Betriebes untersucht. Die Kühe gehörten vorwiegend zur Rasse des Deutschen Fleckviehs, etwa 10 % waren Rotbuntes Niederungsvieh und Bastarde der beiden Rassen. Die Tiere waren zwischen 3 und 12 Jahren alt. Der Stalldurchschnitt lag bei 4.856 - 177 - 3,65.

Die Verteilung von Cloxacillin im trockenstehenden Euter wurde an 9 Klinikkühen untersucht. 7 Kühe gehörten zur Rasse des Deutschen Fleckviehs und 2 zur Rasse des Schwarzbunten Niederungsviehs. Sie waren bei einer Tagesmilchleistung von 8 - 10 kg trockengestellt worden.

II. Methoden

1. Behandlung der Versuchstiere

Die Behandlung wurde bei allen Versuchstieren im Trockenstadium vorgenommen. Es wurden 3 Gruppen gebildet, von denen die erste 1 Woche, die zweite 2 Wochen und die dritte 3 Wochen nach dem Trockenstellen behandelt wurde. Vor der intrazisternalen Applikation der Antibiotika wurde die Zitzenkuppe mit 70 %igem Alkohol gründlich desinfiziert. Die Euter wurden nicht mehr angemolken. 185 Viertel von 49 Kühen wurden mit je 500 mg Orbenin und 140 Viertel von 38 Kühen mit je 15 g V-Tarimyl behandelt.

Zur Feststellung der Verteilung im Euter wurde in 26 Viertel von 9 Kühen je 500 mg Orbenin, in 4 Viertel je 15 g V-Tarimyl und in 6 Viertel je 15 ml Tardomyocel-L-Suspension infundiert. Nach der Infusion der Antibiotika wurde der Inhalt in der Zitze nach oben massiert.

2. Probenentnahme

Die Probenentnahmen zur Feststellung der Verweildauer wurden in jeder der 3 Gruppen eine, zwei oder drei Wochen nach der jeweiligen Behandlung vorgenommen. Jede Kuh wurde nur einmal zur Probeentnahme verwendet. Das Trockensekret war teilweise noch milchartig, meistens aber honigartig dickflüssig. Aus einzelnen Vierteln konnten nur einige Tropfen oder gar kein Sekret gewonnen werden. Zur Feststellung der Verteilung wurden die Proben ebenfalls ein bis drei Wochen nach dem Behandlungstermin

untersucht. Sie wurden durch Sektion der Euter nach Schlachtung der Versuchstiere gewonnen. Dabei wurde jede Euterhälfte mit einem Schnitt durch beide Zisternen bis zur Euterbasis halbiert. Aus den Schnittflächen wurden je 12 würfelförmige Proben mit einer Kantenlänge von 2 - 3 cm entnommen. Das Verteilungsschema wird in Abb. I dargestellt.

3. Antibiotikumnachweis

Zur Bestimmung der Antibiotikumkonzentration in den Proben wurde der Lochplattentest auf Difco-Antibiotic Medium 1 mit Bacillus subtilis ATCC 6633 als Testkeim verwendet.

Die Nährböden wurden auf sterilen plangeschliffenen Glasplatten mit aufgelegten Plexiglasringen von 19 cm Durchmesser hergestellt. Der vorher durch Hitze sterilisierte Nähragar wurde nach Abkühlung auf 60° C erwärmt und mit einer Sporensuspension beimpft. Die Sporensuspension wurde mit Bacillus subtilis ATCC 6633 nach den Anweisungen von KIRSCHBAUM und Mitarbeitern (17) hergestellt. Bacillus subtilis wurde auf Schrägagar bebrütet und von dort mittels steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und in eine Roux-Flasche mit Merck Standard I-Agar überimpft. Nach 5-tägiger Bebrütung bei 37°C wurde die keimhaltige Suspension mit steriler physiologischer NaCl-Lösung abgeschwemmt und bei 3.000 U/min zweimal zentrifugiert. Um die vegetativen Zellen abzutöten, wurde die Sporensuspension 1 Stunde lang auf 65° C erhitzt. Die Impfstärke mußte bei jeder Sporensuspension neu eingestellt werden. Sie betrug etwa 0,2 ml Sporensuspension auf 100 ml Agar. Je 50 ml von dem beimpften Agar wurden

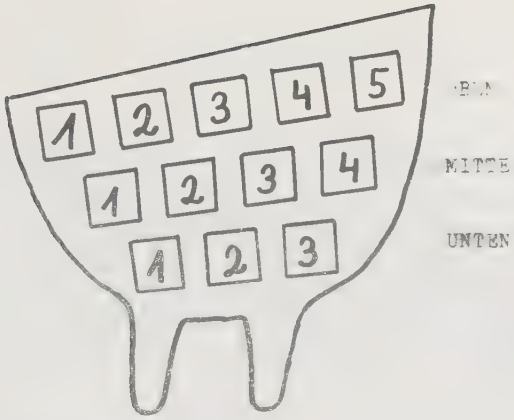


Abb. I : Entnahmestellen der Gewebsproben

µg Cloxacillin/ml	Hemmhofdurchmesser in mm
100	41
10	30
5	26
2,5	22
1,25	19

Tab. I : Standardreihe von 5 Cloxacillinwerten in Milch

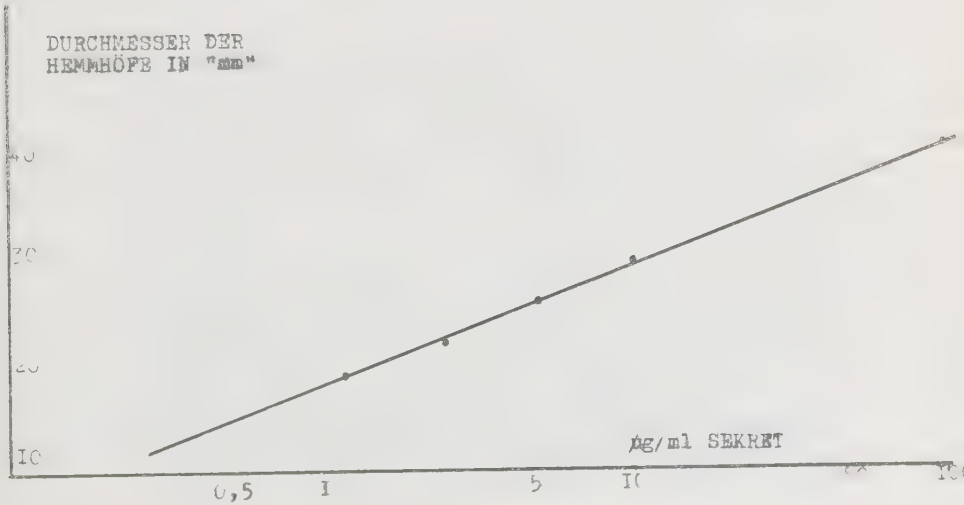


Abb. II : Eichkurve zur Konzentrationsbestimmung von Cloxacillin

in jeden Ring eingegossen. In den durch Abkühlung verfestigten Agar wurden dann pro Ring 12 Löcher von 11 mm Durchmesser gestanzt. In die Löcher wurden je 0,1 ml der Sekretproben und der Eutergewebsproben hineinpipettiert. Für jede Probe wurden 3 Löcher verwendet. Zur Ausschaltung der Eigenhemmung wurde das Trockensekret nach SCHMID (41) 30 min auf 63° C erhitzt.

Die Eutergewebsproben wurden einzeln mit dem ULTRA TURRAX-Homogenisator zu einem zähen Brei verarbeitet und ebenfalls in die Löcher pipettiert. Die Ausschaltung der Eigenhemmung war bei den Gewebsproben nicht erforderlich (SCHMID (41)). Um die Proben auswerten zu können, mußten mehrere Standardreihen angesetzt werden. Dazu wurden 10 ml Milch, deren Eigenhemmung ausgeschaltet worden war, mit 100 mg Cloxacillinsubstanz in einer Verdünnungsreihe bis zu 1,95 mcg pro ml verdünnt (Tab. I). Die Ansätze wurden auf denselben Nährböden wie die Proben ausgetestet. Die durchschnittlichen Werte der einzelnen Ansätze ergaben die Eichkurve (Abb. II).

Um die Penicillinkonzentration in den Proben sichtbar zu machen, wurden die beschickten Platten über Nacht 14 bis 16 Stunden bei 37° C bebrütet. In dieser Zeit breitete sich Bacillus subtilis in diffusem, gelb-braunem Wachstum über die ganze Oberfläche aus. Nur rings um die Löcher blieben mehr oder weniger große Hemmhöfe, deren Durchmesser von der Rückseite her abgemessen werden konnten. Die Mittelwerte der Hemmhöfe von drei oder mehr Löchern pro Ansatz wurden dann in die Eichkurve eingesetzt und der Antibiotikumgehalt abgelesen. Die Grenze der Genauigkeit dieser Methode liegt bei 13 mm Ø = 0,37 mcg Cloxacillin/ml. Konzentrationen mit Hemmhöfen unter 13 mm wurden als Spuren gewertet.

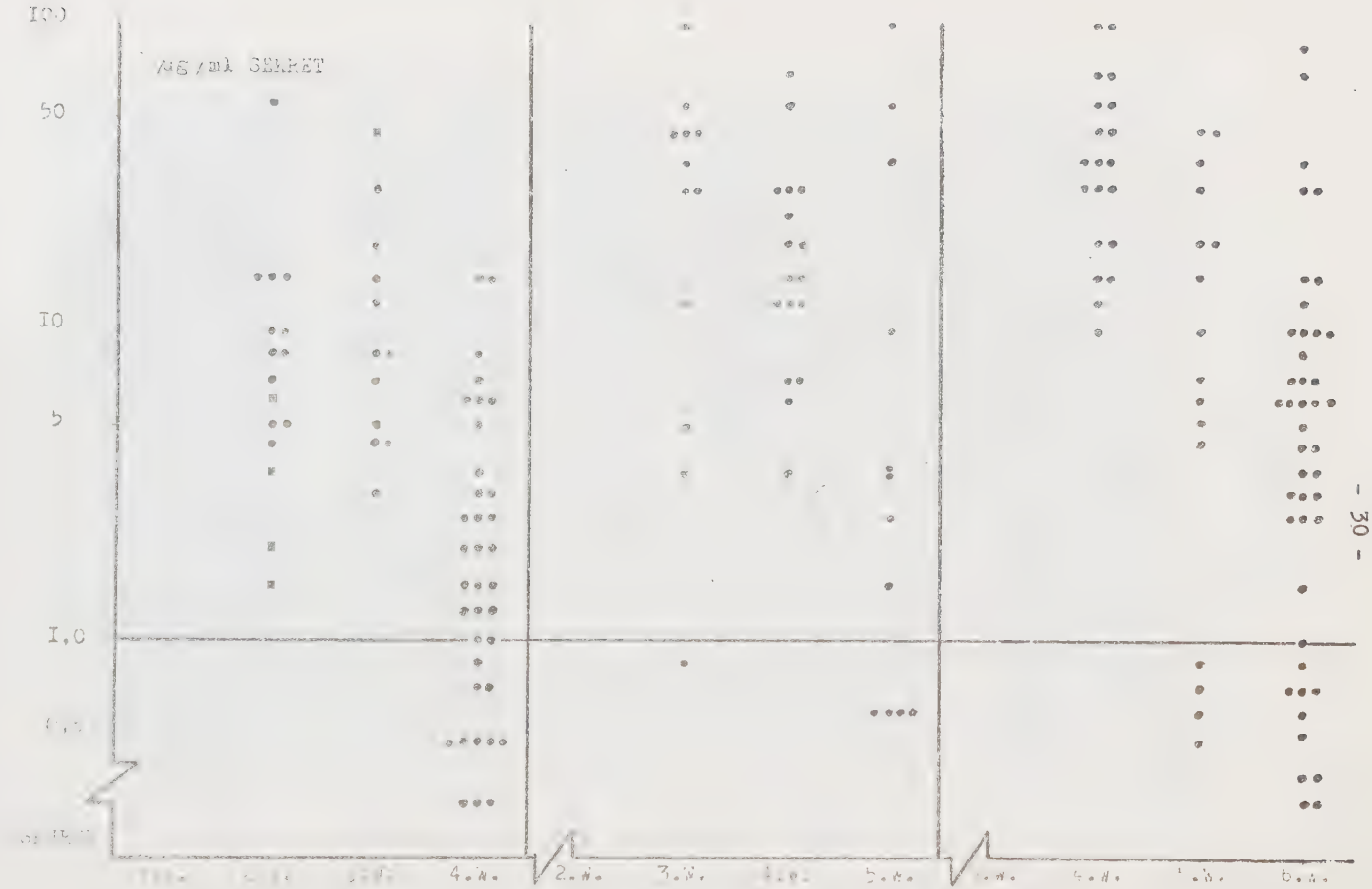
III. Ergebnisse

1. Konzentration im Trockensekret

Die Kühe waren eine, zwei oder drei Wochen nach dem Trockenstellen behandelt worden. Ebenso wurden von jeder Gruppe im Abstand von dreimal einer Woche Proben entnommen. Daraus ergaben sich 9 Gruppen. Die Konzentrationen in den einzelnen Gruppen sind mit dem Punkteschwarm (Abb. III) bildlich dargestellt. Während die Konzentrationen zwischen den Kühen in den Gruppen stark streuten, war die Streuung zwischen den Vierteln eines Tieres geringer. Die Streuung schwankte in den einzelnen Gruppen unter Ausschluß von Extremwerten zwischen 0,37 mcg und 80 mcg folgendermaßen:

In der ersten Gruppe der nach einer Woche behandelten Tiere waren die Werte ziemlich gleichmäßig zwischen 1,25 mcg und 15 mcg verteilt. Nur ein etwas höherer Wert von 55 mcg war darunter. In der zweiten Gruppe waren die Konzentrationen insgesamt höher. Sie verteilten sich ungleichmäßig zwischen 3 und 45 mcg. Die dritte Gruppe hatte die niedrigsten Werte. Sie lagen zwischen 3 x Spuren und 13 mcg mit einer Häufung zwischen 1 und 3,5 mcg.

Die drei Gruppen der zwei Wochen nach dem Trockenstellen behandelten Tiere hatten insgesamt höhere Werte als die ersten. In der ersten Gruppe waren sehr hohe Werte zwischen 0,85 und 100 mcg. Sie häuften sich zwischen 29 und 45 mcg. In der zweiten Gruppe waren ebenfalls sehr hohe Werte von 3,5 bis 69 mcg zu verzeichnen. Eine Häufung fand



Behandlung nach einer Woche

Behandlung nach zwei Wochen

Behandlung nach drei Wochen

Abb. III: Cloxacillinkonzentration im Trockensekret aus

Tab. II: Konzentration von Cloxacillin in mcg/ml in den Milchproben

Gruppe	Anzahl Viertel n	Cloxacillin-Konzentration mcg/ml Sekret $\bar{x}$ ± s	Spannweite
B 1 V 1	16	10,70 ± 12,60	1,50 - 55,00
B 1 V 2	12	13,42 ± 12,47	3,00 - 45,00
B 1 V 3	36	2,99 ± 3,65	0,10 - 15,00
B 2 V 1	12	33,82 ± 27,87	0,85 - 100,00
B 2 V 2	17	21,41 ± 17,46	3,50 - 69,00
B 2 V 3	12	17,03 ± 30,12	0,58 - 100,00
B 3 V 1	20	41,18 ± 26,71	10,00 - 69,00
B 3 V 2	16	15,17 ± 15,66	0,47 - 45,00
B 3 V 3	44	9,85 ± 16,75	0,10 - 84,00

Spuren = 0,1 mcg
Bn = Wochen der Behandlung nach dem Trockenstellen
Vn = Wochen des Verweilens bis zur Probenentnahme

sich zwischen 12,5 und 29 mcg. In der dritten Gruppe waren die niedrigsten Werte von 4 x Spuren - 0,58 mcg. Andererseits lag ein Wert bei 100 mcg. Die übrigen Werte verteilten sich zwischen 1,5 und 45 mcg.

In den drei Gruppen mit der Behandlung drei Wochen nach dem Trockenstellen waren vor allem in der ersten Gruppe hohe Konzentrationen. Sie verteilten sich gleichmäßig zwischen 10 und 69 mcg. Außerdem waren zwei Werte mit 100 mcg dabei. Die zweite Gruppe zeigte eine gleichmäßige Verteilung zwischen 0,47 und 45 mcg. In der letzten Gruppe waren sowohl einige sehr hohe Werte von je einmal 84 und 69 mcg als auch sehr niedrige Werte mit 2 x Spuren. Eine Häufung war zwischen 1 und 15 mcg zu finden. Tab. II zeigt die Konzentrationen in den verschiedenen Wochengruppen.

Um die Tendenz der Antibiotikakonzentration bei einer Behandlung nach einer, zwei und drei Wochen nach dem Trokkenstellen deutlicher zu machen, wurden die Durchschnittswerte der einzelnen Wochengruppen errechnet und graphisch dargestellt (Abb. IV). In den drei Gruppen, die nach einer Woche Trockenzeit behandelt worden waren, ergaben sich bei einer Verweildauer von einer Woche durchschnittlich 10,7 mcg, bei zwei Wochen Verweildauer 13,41 mcg und bei drei Wochen 3,0 mcg. Die drei Gruppen nach zwei Wochen Trockenzeit hatten deutlich höhere Durchschnittswerte. Sie lagen bei 33,82 mcg, 21,41 mcg und 17,03 mcg. In den Gruppen, die drei Wochen nach dem Trockenstellen behandelt worden waren, lag nach einer Woche Verweildauer der höchste Durchschnittswert von 41,17 mcg vor. Die Werte nach zwei und drei Wochen Verweildauer lagen bei 15,17 mcg bzw. 9,85 mcg.

Um den Anteil der Kühe mit einer bestimmten Konzentration im Trockensekret darzustellen, wurde Tab. III angefertigt. Als Schwellenwerte wurden 15 mcg/ml, 5 - 14,9 mcg/ml und

Bn = Wochen der Behandlung nach dem Trockenstellen
Vn = Wochen des Verweilens bis zur Probenentnahme

	B1			B2			B3		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
>15 µ/ml	4	4	2	8	10	3	18	7	7
5-14,9 µ/ml	8	5	6	1	6	1	2	4	15
Spuren – 4,9 µ/ml	4	3	28	3	1	8	0	5	22
Summe	16	12	36	12	17	12	20	16	44

Tab. III : Anzahl der Euterviertel mit bestimmten Cloxacillinkonzentrationen im Trockensekret in den verschiedenen Gruppen

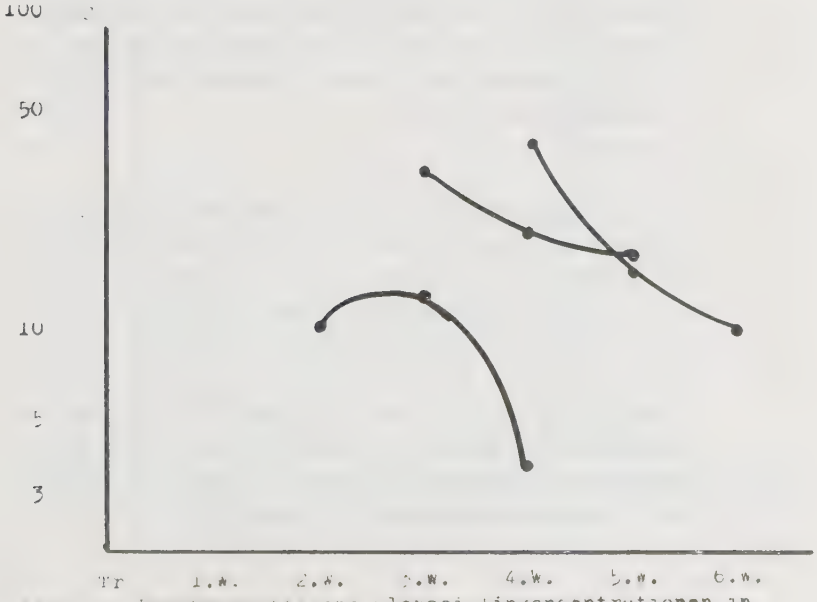


Abb. IV: Durchschnittliche Cloxacillinkonzentrationen in den Wochengruppen

Spuren bis 4,9 mcg/ml genommen. Je nach der Zeit der Behandlung und der Verweildauer wurden die Werte der 185 mit Orbenin behandelten Viertel in Tab. III eingesetzt.

Die Auswertung der Ergebnisse bei Verwendung von V-Tarimyl ergab grundsätzlich ähnliche Ergebnisse. Obwohl alle Proben eine Hemmwirkung zeigten, waren die Konzentrationen im Durchschnitt wesentlich niedriger als bei Orbenin. Es wurden Werte zwischen Spuren und maximal 1 mcg/ml gefunden. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde kein eigener sondern der Cloxacillinstandard verwendet. Die Streuung der Konzentration ist aus Tab. IV ersichtlich.

2. Verteilung im Euter

Zur Feststellung der Verteilung im trockenstehenden Euter wurden 9 Kühe in verschiedenen Stadien der Trockenperiode behandelt und einige Wochen später geschlachtet. Von der Antibiotikakonzentration in den Eutergewebsproben wurden Rückschlüsse auf die Verteilung gezogen. Die Werte sind in Tab. V zusammengestellt.

4 Kühe waren eine Woche nach dem letzten Melken behandelt worden. 3 davon hatten in alle 4 Viertel 500 mg Orbenin erhalten, bei der vierten Kuh waren die 2 rechten Viertel mit Orbenin, die 2 linken mit je 15 ml T-L-Suspension behandelt worden.

Nach einer Verweildauer von zwei Wochen wurden die Euterhälften seziert. Bei zwei Proben wurde kein Hemmhof beobachtet, und zwei weitere enthielten nur Antibiotikaspuren (eine davon mit T-L-Suspension).

Tab. IV: Konzentration von V-Tarimyl in den Milchproben auf Cloxacillinstandard bezogen.

Gruppe	Anzahl Viertel	bezogen auf Cloxacillin-Konzentration mcg/ml Sekret			
	n	$\bar{x}$	$\pm$	s	Spannweite
B 1 V 1	16	0,51	-	0,14	0,37 - 0,70
B 1 V 2	4	0,47	-	0,00	
B 1 V 3	23	0,26	-	0,14	0,10 - 0,47
B 2 V 1	11	0,63	-	0,22	0,37 - 0,85
B 2 V 2	17	0,51	-	0,10	0,37 - 0,58
B 2 V 3	8	0,49	-	0,17	0,10 - 0,58
B 3 V 1	20	0,54	-	0,22	0,10 - 1,00
B 3 V 2	16	0,21	-	0,20	0,10 - 0,58
B 3 V 3	28	0,30	-	0,22	0,10 - 0,58

Bn = Wochen der Behandlung nach dem Trockenstellen
Vn = Wochen des Verweilens bis zur Probenentnahme

Alle vier Proben stammten aus den oberen Euterpartien. Die übrigen Werte aus den oberen Euterpartien lagen zwischen 0,47 und 10 mcg. In den mittleren Partien schwankten sie zwischen 0,47 und 45 mcg, während die Mehrzahl der Werte bei 1 bis 10 mcg lag. In den unteren Euterpartien wurden Werte zwischen 0,85 und 24 mcg gefunden. Die Werte der mit T-L-Suspension behandelten Euterhälfte lagen etwas höher als die Werte der mit Orbenin behandelten.

Die Kühe 5 und 6 waren zwei Wochen nach dem Trockenstellen behandelt worden. Dabei waren in die rechten Viertel Orbenin und in die linken Viertel V-Tarimyl eingebracht worden. Die Proben waren nach einer Verweildauer von zwei Wochen ausgewertet worden. In den oberen Partien waren die Werte zwischen 0,85 und 45 mcg stark gestreut. Im mittleren Teil der Euter wurden Werte zwischen 3 und 12 mcg gefunden und im unteren Teil Werte zwischen 1,5 und 10 mcg. Die Eutergewebsproben aus den mit V-Tarimyl behandelten Euterhälften bewirkten nur in einem Fall einen Hemmhof, der einer Konzentration von 0,47 mcg Cloxacillinstandard entsprach. Alle anderen Proben waren negativ.

Die Kuh Nr. 7 war ebenfalls zwei Wochen nach dem Trockenstellen behandelt worden. Die Proben waren nach drei Wochen ausgewertet worden. Die Kuh hatte in alle vier Viertel Orbenin erhalten. In den oberen Partien der linken Euterhälfte war eine Probe negativ. Die übrigen Werte lagen zwischen 0,85 und 6 mcg mit einem Extremwert von 29 mcg. In den mittleren Euterpartien war ebenfalls links eine Probe negativ. Sonst wurden Werte zwischen 0,85 und 5 mcg gefunden. Unten waren im Durchschnitt etwas höhere Werte. Sie lagen zwischen 1,25 und 6 mcg.

Kuh Nr.	Euter-hälfte	Trocken-zeit	Präparate	Proben 1	2	3	4
1	rechts	B1 V3	Orbenin	0,85	0,85	0,85	0,47
	links		Orbenin	2,00	5,00	1,50	1,50
2	rechts	B1 V3	Orbenin	6,00	5,00	3,00	7,00
	links		Orbenin	4,25	10,00	-	2,50
3	rechts	B1 V3	Orbenin	6,00	2,00	0,58	Spur
	links		Orbenin	8,50	2,50	6,00	2,00
4	rechts	B1 V3	Orbenin	0,47	0,58	0,70	1,00
	links		T-L-Susp.	3,00	1,25	1,50	1,50
5	rechts	B2 V2	Orbenin	36,00	45,00	19,00	15,00
	links		V-Tarimyl	-	-	-	0,47
6	rechts	B2 V2	Orbenin	24,00	3,00	0,85	8,50
	links		V-Tarimyl	-	-	-	-
7	rechts	B2 V3	Orbenin	4,25	1,50	3,00	6,00
	links		Orbenin	5,00	3,50	29,00	2,50
8	rechts	B3 V2	T-L-Susp.	15,00	8,50	5,00	10,00
	links		Orbenin	19,00	8,50	5,00	5,00
9	rechts	B3 V2	T-L-Susp.	36,00	36,00	24,00	19,00
	links		Orbenin	10,00	12,50	12,50	8,50

Tab. V: Konzentration in den Eutergewebsproben in mcg/ml auf Cloxacillinstandard bezogen.

5	6	7	8	9	10	11	12
0,47	1,50	1,25	1,25	0,85	0,85	0,85	0,85
3,50	2,00	6,00	4,25	3,00	2,00	3,00	3,00
4,25	3,00	12,50	8,50	15,00	24,00	5,00	10,00
5,00	29,00	45,00	10,00	6,00	15,00	15,00	12,50
-	7,00	2,50	2,50	2,00	4,25	12,50	15,00
4,25	6,00	5,00	7,00	6,00	6,00	8,50	12,50
0,47	0,47	1,50	1,00	0,47	0,70	1,25	1,00
Spur	1,25	3,50	2,50	1,00	1,50	2,00	7,00
2,50	10,00	15,00	12,00	10,00	6,00	6,00	10,00
-	-	-	-	-	-	-	-
2,00	3,00	4,25	10,00	7,00	1,25	1,50	1,50
-	-	-	-	-	-	-	-
-	5,00	5,00	3,00	-	0,60	0,60	1,25
0,85	5,00	2,50	0,85	0,85	6,00	1,50	3,00
15,00	15,00	15,00	12,50	15,00	15,00	12,50	15,00
6,00	19,00	10,00	7,00	6,00	10,00	7,00	7,50
15,00	36,00	55,00	24,00	15,00	36,00	19,00	10,00
15,00	15,00	10,00	10,00	10,00	19,00	29,00	12,50

Zwei weitere Kühe, Nr. 8 und Nr. 9, waren drei Wochen nach dem Trockenstellen behandelt worden. Sie hatten rechts pro Viertel 15 ml T-L-Suspension und links je 500 mg Orbenin erhalten. Zwei Wochen danach waren die Proben ausgewertet worden. Bei Verwendung von T-L-Suspension waren in den oberen Partien Werte zwischen 5 und 36 mcg zu finden, in den mittleren Partien zwischen 12,5 und 36 mcg. Unten lagen die Werte ebenfalls zwischen 12,5 und 36 mcg. Die mit Orbenin behandelten Euterhälften hatten etwas niedrigere Werte. Sie lagen oben zwischen 5 und 19 mcg, in der Mitte zwischen 6 und 19 mcg und unten zwischen 7 und 19 mcg.

D. DISKUSSION

Für die Untersuchung der Konzentration im Trockensekret und der Verteilung im trockenstehenden Euter wurde Cloxacillin verwendet, da es Penicillinase-stabil ist und damit gegen die chronischen Staphylokokkenmastitiden, aber auch gegen Streptokokkenmastitiden ein wirksames Mittel darstellt. In seiner Form als Benzathinsalz in 3 %igem Aluminiummonostearat verweilt es für mehrere Wochen im Trockensekret (NEAVE und Mitarbeiter (28), SCHMID (41)) und erreicht eine gute Verteilung über die ganze trokkenstehende Milchdrüse (SCHMID (41)). Die beiden anderen Präparate wurden von den Herstellern ebenfalls speziell für die Anwendung am trockenstehenden Euter angeboten. Sie wurden deshalb zum Vergleich mituntersucht.

Die Behandlung in Abständen von einer Woche wurden gewählt, um die Tendenz der Ergebnisse besser ablesen zu können. Da von der fortschreitenden Involution Einflüsse auf die Konzentration und Verteilung von Antibiotika erwartet wurden, mußte die gleiche Versuchsanordnung in mehreren Stadien des trockenstehenden Euters wiederholt werden. Die Euter der Kühe waren vor der Infusion nicht ausgemolken worden, da sie schon mindestens eine Woche trockenstanden. Dementsprechend war die Milchdrüse mehr oder weniger schlaff. Die Probeentnahme wurde an jedem Tier nur einmal vorgenommen. Dies hatte mehrere Gründe. Bei mehrmaliger Probeentnahme von demselben Tier würden die Konzentrationen im Trockensekret der nachfolgenden Proben nicht mehr die Höhe erreichen, die man zur gleichen Zeit bei einer Behandlung in der Praxis zu erwarten hätte. Diese Überlegung wurde noch von der Annahme bestärkt, daß in der zurückgebildeten Drüse vielleicht ein besonders großer Teil des Antibiotikums in den unteren

milchführenden Räumen verweilen würde. Eine mehrmalige Probeentnahme würde auch eine stärkere Gefährdung des Euters bedeuten, da bei geringer Antibiotikakonzentration im Trockensekret Strichkanalinfektionen möglich wären.

Um die Antibiotikakonzentration in den Proben sichtbar zu machen, war der Lochplattentest mit Bacillus subtilis als Testkeim gewählt worden. Nach MIETH und WILKE (25) sind mikrobiologische Methoden zum Antibiotikanachweis genauer als die chemischen. Es wurden Werte von Spuren bis 100 mcg festgestellt. Die Höhe der gefundenen Konzentrationen im Trockensekret zeigen eine deutliche Tendenz. Während sich die hohen und extrem hohen Werte fast gleichmäßig über alle Gruppen verteilten, findet man erwartungsgemäß die niederen Werte und Spuren vor allem in den Gruppen mit dreiwöchiger Verweildauer von Cloxacillin. Interessant ist aber die Feststellung, daß die Werte sich im Durchschnitt erhöhen, je weiter fortgeschritten die Trokkenzeit zum Zeitpunkt der Behandlung war. Bei der Verwendung von V-Tarimyl konnte bei den Konzentrationen im Trokkensekret eine ähnliche Tendenz festgestellt werden. Allerdings waren die gefundenen Konzentrationen viel geringer und überstiegen den Wert von 1 mcg/ml, auf Cloxacillinstandard bezogen, nicht. Es waren jedoch über den gesamten Zeitraum der Untersuchungen meßbare Konzentrationen vorhanden.

In den Versuchen über die Verteilung im Euter konnten bei Verwendung von V-Tarimyl nur in einem Fall der verhältnismäßig geringe Wert von 0,47 mcg gefunden werden. Da aber die Auswertung der Ergebnisse auf Cloxacillinstandard bezogen wurde, können keine sicheren Rückschlüsse gezogen werden. Es wäre möglich, da das Präparat aus drei Komponenten besteht, daß in den ersten Tagen nach der Behandlung eine der Substanzen auch in die oberen Partien des Euters

gelangt wäre und bis zur Probeentnahme wieder ausgeschieden worden wäre.

Das zweite Vergleichspräparat, T-L-Suspension, das nur bei der Verteilung im Euter verwendet worden war, zeigte dagegen sehr gute Ergebnisse. Die Konzentrationen in den Gewebsproben aus den Eutern derselben Kühe zeigten sogar etwas höhere Werte als die bei der Verwendung von Orbenin.

Die Werte von Cloxacillin im Eutergewebe waren im Durchschnitt niedriger als die in den Sekretproben bei gleicher Versuchsdauer. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf die verschiedenen Medien zurückzuführen. Auch kann man die Tendenz zu höheren Werten mit steigender Versuchsdauer, wie sie sich bei den Konzentrationen im Trockensekret ergab, bei den Eutergewebsproben nicht feststellen, was wahrscheinlich an der etwas niedrigen Zahl von 9 Versuchskühen liegt. Die durchschnittlichen Konzentrationen liegen bei 11 von 13 mit Cloxacillin behandelten Euterhälften über 1 mcg und reichen bis 15 mcg. Die zwei übrigen Euterhälften, die nach einer Woche Trockenzeit behandelt worden waren, und drei Wochen darauf zur Probeentnahme gemolken wurden, hatten Durchschnittswerte von 0,88 und 0,9 mcg. Nach JONES und Mitarbeitern (14) werden aber 90 % aller Staphylokokkenstämme bei einer Konzentration von 0,6 mcg/ml im Wachstum gehemmt, während die minimale Hemmkonzentration für alle untersuchten Staphylokokken bei 0,07 - 5,0 mcg lag. Wenn die Konzentration völlig gleichmäßig über den ganzen Feinbau des Drüsengewebes der untersuchten Gewebsproben wäre, müßte selbst nach dreiwöchiger Verweildauer von Cloxacillin ein wirksamer Schutz gegen Staphylokokken gegeben sein. Da aber die Konzentrationen anfangs viel höher sein dürften, wie auch die Versuche von SCHMID (41) zeigen, kann man zumindest ein bis zwei Wochen nach der Behandlung eine möglicherweise

bakterizide Wirkung auf alle penicillinempfindlichen Keime erwarten. Anschließend muß noch für einige Zeit eine bakteriostatische Wirkung erwartet werden. Wichtig ist jedoch vor allem die Feststellung, daß man Kühe, die schon einige Wochen trockenstehen, mit gutem Erfolg hinsichtlich der Verteilung des Präparates behandeln kann. Die Versuche zur Konzentration im Trockensekret ergaben sogar eine steigende Tendenz mit dem Fortschreiten des Trockenstadiums. Dies könnte man damit erklären, daß während der Involution, die ja bis zu drei Wochen dauert (KUNI (22)), eine stärkere Aktivität der physiologischen Abläufe vorhanden ist. Damit wäre mit zunehmender Ruhe eine geringere Ausscheidung des Antibiotikums zu erwarten. Daraus könnte man die Folgerung ziehen, daß eine durch Infektionen gereizte Drüse das infundierte Antibiotikum schneller ausscheiden würde als eine gesunde. Es wäre daher zu empfehlen, alle Kühe, deren Sekret vor dem Trockenstellen infiziert ist, drei Wochen nach der ersten Behandlung beim Trockenstellen nochmals zu behandeln, um auch den Effekt der höheren Konzentrationen im fortgeschrittenen Trockenstadium zur Ausheilung der Infektion auszunützen.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Im Anschluß an Untersuchungen über die Verweildauer und die Verteilung von Cloxacillin im trockenstehenden Euter bei Verwendung unmittelbar nach dem letzten Melkakt wurden die Konzentration von Cloxacillin im Trockensekret und die Verteilung im Eutergewebe bei fortgeschrittenem Trockenstadium festgestellt.

Cloxacillin kam in Form des Präparates "Orbenin (Dry Cow)" als Benzathinsalz mit 3 % Aluminiummonostearat in öliger Suspension zur Verwendung. Daneben wurden zwei weitere Präparate in die Untersuchungen einbezogen.

Die Konzentration im Trockensekret wurde an 87 Kühen untersucht, die nach einer Trockenzeit von ein bis drei Wochen behandelt worden waren. Die Proben wurden nach einer Verweildauer von 1 - 3 Wochen nach dem jeweiligen Behandlungstermin entnommen und mittels Lochplattentest, mit Bacillus subtilis als Testkeim, ausgewertet.

Der größte Teil der mit Cloxacillin behandelten Viertel enthielt über den gesamten Zeitraum der Untersuchungen therapeutisch wirksame Konzentrationen im Trockensekret. Es konnte eine Tendenz zu höheren Werten festgestellt werden, je weiter das Trockenstadium bei der Behandlung fortgeschritten war.

In den Eutergewebsproben konnten bei Verwendung von Cloxacillin größtenteils therapeutisch wirksame Konzentrationen gefunden werden, die sich ziemlich gleichmäßig über die trockenstehende Milchdrüse verteilten.

S U M M A R Y

Following studies concerning the persistency and distribution of cloxacillin in the dry udder when infused immediately after the last milking of lactation, cloxacillin was observed to be concentrated in the secretion from the dry udder and distributed in the tissue of the mammary gland in the case of advanced dryness.

Cloxacillin was used in the form of the preparation "Orbenin (Dry Cow)", i. e. benzathine salt in a 3 % aluminium monostearat oily suspension. Two other preparations were also applied in the tests.

87 cows which had been treated after a period of dryness lasting one to three weeks were examined in order to find out the concentration of cloxacillin in the secretion from the dry udder.

The samples were taken after a persistency (in the organism) of 1 - 3 weeks following the respective date of treatment, and were evaluated by means of the holeplate test, bacillus subtilis being the test bacillus.

During the whole test period, the majority of the quarters treated with cloxacillin contained therapeutically effective concentrations in the secretion from the dry udder. With an advancing stage of dryness during the treatment a tendency to growing concentration was observed.

In the samples of the udder tissue, with employment of cloxacillin, mainly therapeutically effective concentrations could be determined which were spread over the dry mammary gland rather evenly.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Bayer, K.H., S.E. Mc Kinney, E.K. Tillson and C.W. Green:
   J. Pharm., 91, 263, 1947
   zit. nach Brunner und Machek

2. Blau, G.: Milch vom Euter bis zur Kanne.
   Landwirtschaftsverlag GmbH, Hiltrup b. Münster/Westfalen, 1958

3. Brodauf, H.: Die Staphylokokkenfrage in der Sicht des Eutergesundheitsdienstes.
   Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 71, 85-90, 1964

4. Brunner, R. und G. Machek:
   Die Antibiotika Band I
   Verlag Hans Carl Nürnberg, 1962

5. Diernhofer, K.: Diagnostik der Euterentzündungen.
   Wiener Tierärztl. Mschr., 37, 809-865, 1950

6. Diernhofer, K.: Epithel- und andere Gewebsschranken in der Chemotherapie.
   Wiener Tierärztl. Mschr., 42, 775-782, 1955

7. Dittus, G.: Untersuchungen über die Antibiotikaresistenz euterpathogener Staphylokokken.
   Vet. med. Diss. München 1969

8. Edwards, S.J. and G.S. Smith:
   The effect of treatment of the dry cow on the occurrence of clinical mastitis.
   Vet. Rec. 80, 486-487, 1967

9. Forschner, E.: Ferment-Antibiotika-Kombination bei der Pyogenes Mastitis des Rindes.
   Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 63, 377-381, 1956

10. Gedek, B.: Hefemastitiden beim Rind nach Antibiotikabehandlung des Euters.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 82, 241-244, 1969

11. Hauke, H., W. Schönherr, E. Obscherrings:
Einige Grundsätze und Erfahrungen bei der Mastitisbekämpfung unter besonderer Berücksichtigung ökonomischer Gesichtspunkte.
Monatshefte für Vet. Med. 22, 841-847, 1964

12. Heidrich, H.J.: Die Mastitis beim Rind.
Der prakt. Tierarzt 48, 99-103 und 149-150, 1947

13. Heidrich, H.J. und W. Renk:
Krankheiten der Milchdrüse bei Haustieren.
Verlag Paul Parey in Berlin und Hamburg 1963

14. Jones, A., H.M. Bagley and L.M. Cleverly:
Microbiological Studies in an New Penicillin.
BRL 1621
Vet. Rec. 74, 1113 - 1119, 1962

15. Kästli, P.: Die Ursachen der Mastitis.
Tierärztl. Umschau 18, 527 - 534, 1963

16. Kakavas, J.C.: North. Amer. Vet. 25, 408, 1944
zit. nach Brunner und Machek

17. Kirschbaum, A.H., B. Arret, J. Kraemer, J. Wilmer and D.C. Grove:
Tentative Methods for the Determination of Antibiotics in Milk and Other Dairy Products.
Food and Drug Admin. Washington, D.C., Revised 1960 Feb.

18. Kleinschroth, E.: Euterkrankheiten gefährden die Milchviehbestände.
Deutsche Molkerei Zeitung, Kempten-Allgäu Folge 33, 1965

19. Kon, S.K. and A.T. Cowie:
Milk: The Mammary Gland Its Secretion.
Volume I 1961 Academic Press, New York and London

20. Krölling, O. und H. Grau:
Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere.
10. Auflage, Verlag Paul Parey in Berlin und Hamburg 1960

21. Krüger, W.: Das Trockenstellen der Kühe unter Verwendung von Antibiotika im Dienste der Galtbekämpfung.
Der prakt. Tierarzt 11, 219-221, 1953

22. Kuni, E.: Mastitis Behandlung am trockengestellten Euter.
Der prakt. Tierarzt 47, 385-386, 1966

23. Mc Farlane, D., J.C. Rennie and P.S. Blackburn:
1949
zit. nach Kon and Cowie

24. Mehnert, B., K. Ernst und W. Gedek:
Hefen als Mastitiserreger beim Rind.
Zbl. Vet. Med., Reihe A, Bd. 11, 96-121, 1964

25. Mieth, K. und J. Wilke:
Die Ausscheidungsdauer verschiedener antibiotikahaltiger Mastitispräparate durch die Milch.
Monatshefte für Veterinärmedizin 20, 361-370, 1965

26. Mosimann, W.: Zur Involution der bovinen Milchdrüse.
Schweizer Archiv für Tierheilkunde 111, 431-439, 1969

27. Neave, F.K., F.H. Dodd and Ettie Henriques:
Udder Infection in the Dry Period.
J. of Dairy Res. 17, 37-49, 1950

28. Neave, F.K., F.H. Dodd and R.G. Kingwill:
A Method of Controlling Udder Disease.
Vet. Rec. 78, 521-523, 1966

29. Neave, F.K., F.H. Dodd, R.G. Kingwill and A. Smith:
Udder Disease in the Dry Cow.
Vet. Rec. 80, 580-581, 1967

30. Neave, F.K., A. Smith, F.H. Dodd and P.J. Larkin:
Dry Cow Therapy.
Vet. Rec. 81, 174, 1967

31. Obiger, G.: Zur Therapie der infektiösen Mastitis und Sanierung der Milchviehbestände von den chronischen Eutererkrankungen.
Tierärztl. Umschau 19, 117-124, 1964

32. Oliver, J., F.H. Dodd and F.K. Neave:
Udder Infection in the Dry Period.
J. of Dairy Res. 23, 212-216, 1956

33. Oliver, J., F.K. Neave and M. Elisabeth Sharpe:
The Prevention of Infection of the Dry Udder.
J. of Dairy Res. 29, 95-100, 1962

34. Pearson, J.K.L.: The Merits of Dry Cow Therapy.
Vet. Rec. 80, 660, 1967

35. Pearson, J.K.L. and C.L. Wright:
Dry Cow Therapy as a Means of Controlling Bovine Mastitis.
Vet. Rec. 84, 294-298, 1969

36. Richter, O.: Zur Behandlung der chronischen Rindermastitis in der Trockenzeit
Mitteilg. des RGD 20, 15-18, 1968

37. Richter, R.: Die Antibiotika. Allgemeiner Teil - Penicillin
Verlag Hans Carl Nürnberg 1962

38. Rosenzuaig, A.: Dry Cow Treatment in the Control of Bovine Mastitis.

Quarterly of the Israel Veterinary Medical Association 26, 126-132, 1969

39. Schalm, O.W. and H.G. Woods:

Micrococcus pyogenes in Bovine Milk.

II. Relationship of Shedding Characteristics to Occurence of Clinical Mastitis.

Am. J. Vet. Research 14, 534, 1953

40. Schipper, I.A.: Comparison of Vehicles in Intramammary Therapy of Bovine Mastitis.

Vet. Med. 50, 111-113, 1955

41. Schmid, G.: Verweildauer und Verteilung von Benzathin-Cloxacillin im trockenstehenden Euter der Kuh.

Vet. med. Diss. München 1969

42. Seeberg, V.P., J.P. Street and M.S. Berkeley:

In Vitro Diffusion of Penicillin from Penicillin Ointments for Bovine Mastitis.

Vet. Med. 45, 167-169, 1950

43. Smith, A., F.K. Neave, F.H. Dodd and B.C. Brander:

Methods of Reducing the Incidence of Udder Infection in Dry Cows.

Vet. Rec. 79, 233-236, 1966

44. Smith, A., F.K. Neave, F.H. Dodd, A. Jones and D.N. Gore:

The Persistence of Cloxacillin in the Mammary Gland, when Infused Intermediately After the Last Milking of Lactation.

J. Dairy Res. 34, 47-57, 1967

45. Smith, A., D.R. Westgarth, M.R. Jones, F.K. Neave, F.H. Dodd and G.L. Brander:

Methods of Reducing the Incidence of Udder Infection in Dry Cows.

Vet. Rec. 81, 504-510, 1967

46. Smith, V.R.: Physiology of Lactation.
Fifth Edition 1959, Iowa State University Press, Iowa, USA

47. Spann, J.: Die Trockenzeit der Kühe vor dem Kalben.
Züchtungskunde 25, 1-17, 1953

48. Steinmetzer, K.: Pharmakologie für Tierärzte, 3. Auflage, Verlag Urban und Schwarzenberg, Wien-Innsbruck 1955

49. Ullberg, S., E. Hansson and H. Funke:
Distribution of Aqueous Penicillin and Penicillin in Oil in Normal Goat Udders, Following Intramammary Injection. - An Autobiographic Study.
Am. J. of Vet. Res. 19, 135-158, 1958

50. Walter, A.M. und L. Heilmeyer:
Antibiotikafibel - Antibiotika und Chemotherapie.
2. Aufl. Verlag Georg Thieme Stuttgart 1965

51. Ziegler, H. und W. Mosimann:
Anatomie und Physiologie der Rindermilchdrüse.
Paul Parey Verlag in Berlin und Hamburg 1960.

L E B E N S L A U F

Am 7. August 1941 wurde ich als Sohn des Dr. Ing. Werner Meyer und seiner Ehefrau Liese-Lotte geb. Grüner, in München geboren.

Im September 1947 trat ich in die Volksschule Tutzing ein und wechselte 1952 in das Real-Gymnasium Tutzing über. Dort legte ich im Juni 1962 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1962/63 immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Studium der Tiermedizin. Am 25. September 1967 legte ich das Staatsexamen in München ab.

Am 16. März 1968 erhielt ich, nach einem halbjährigen Praktikum bei Dr. Scharrer in Steinsfeld, meine Bestallung als Tierarzt. Nach einer zweimonatigen Assistenzzeit in Steinsfeld machte ich Praxisvertretungen in Großtierpraxen.

Ab 1969 war ich mit der Ausarbeitung meiner Dissertation an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Universität München beschäftigt. Zwischenzeitlich machte ich Praxisvertretungen.

Im Januar 1971 begann ich am Institut für Tropenveterinärmedizin der Freien Universität Berlin einen Vorbereitungskursus für eine Tätigkeit in den Tropen.